

AB

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭62-153217

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/14  
// C 07 C 87/30

識別記号  
ADZ

庁内整理番号  
7330-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)7月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全11頁)

⑭ 発明の名称 眼科用組成物

⑮ 特 願 昭60-297707

⑯ 出 願 昭60(1985)12月25日

⑰ 発 明 者 牛 尾 和 道 西宮市上大市1丁目6番13号  
⑰ 発 明 者 東 出 栄 治 宝塚市武庫川町5番19号  
⑱ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地  
⑱ 出 願 人 千寿製薬株式会社 大阪市東区平野町3丁目6番地の1  
⑲ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

明細書の抄写(内容に変更なし)

明 細 書

1 発 明 の 名 称

眼科用組成物

2 特 許 請 求 の 範 囲

式  $[C_8H_7CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (式中Rはアルキル基を示す。)で示される塩化ベンザルコニウムであって、その約85%以上が炭素数8ないし12のアルキル基である塩化ベンザルコニウムを含有することを特徴とする眼科用組成物。

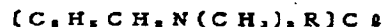
3 発 明 の 詳 細 な 説 明

産業上の利用分野

本発明は、殺菌または抗菌作用を有する眼科用組成物、特に、ソフトコンタクトレンズやハードコンタクトレンズの用剤に使用できる有用な眼科用組成物に関するものである。

従来の技術

塩化ベンザルコニウムは従来から眼科用組成物の殺菌、抗菌成分として用いられているが、それは天然脂肪類から得られる脂肪酸の混合物を原料として製造されたものであって、式



で示することができるが、その式中のRは炭素数8ないし12のアルキル基の混合物であった。このような混合組成物は、時として眼に対する刺激性を示すことがあり、また、ソフトコンタクトレンズ用剤として使用する場合にはソフトコンタクトレンズ中に多量に吸着されて容易には放出されず、それに基づく眼刺激性のため実用に供し得ないという欠点を有している。

発明が解決しようとする問題点

塩化ベンザルコニウムは、きわめて優れた殺菌剤、抗菌剤であるが、天然脂肪類から得られる脂肪酸の混合物を原料として製造される塩化ベンザルコニウムを眼科用組成物として使用した場合にみられる眼刺激性を、その殺菌性、抗菌性をそこ

なうことなくやわらげて、眼科領域におけるより広範囲な適用を可能とする手段が本発明によって提供される。とりわけ、塩化ベンザルコニウムは殺菌剤または抗菌剤として極めて有効なことが知られているにもかかわらず、ソフトコンタクトレンズに対しては、その吸着性のゆえに実用化され得ない現状の解決が望まれていた。本発明は塩化ベンザルコニウムのソフトコンタクトレンズ用剤としての安全かつ有効な適用をはじめ、他のコンタクトレンズ用剤、眼科用殺菌剤、抗菌剤、点眼剤等、眼科領域への広範囲な適用を可能ならしめようとするものである。

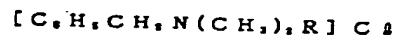
#### 問題点を解決するための手段

本発明は式  $[C_8H_7CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (式中Rはアルキル基を示す。)で示される塩化ベンザルコニウムであって、その85%以上が炭素数8ないし12のアルキル基である塩化ベンザルコニウムを含有することを特徴とする眼科用組成物である。以下、本発明を詳細に説明する。

いし12の第一アミンをメチル化してジメチルアルキルアミンとし、ついで塩化ベンジルで第四アンモニウム塩とすることにより製造され、また、炭素数8ないし12の脂肪族ニトリルをメチルアミンの存在下に還元しても製造される。

上式中Rが炭素数7以下の塩化ベンザルコニウムは、微生物に対する殺菌作用が弱いため所期の目的を達成しえず、一方上式中Rの炭素数が12を超えるアルキル基である塩化ベンザルコニウムは、ソフトコンタクトレンズに対する吸着性が大きく、しかも一旦吸着された後の放出性が小さいという点で、適当でない。また、Rが炭素数8ないし12のアルキル基である塩化ベンザルコニウムと、Rが炭素数7以下または12を超えるアルキル基である塩化ベンザルコニウムとの混合物も、殺菌作用が不足し、あるいはソフトコンタクトレンズに対する吸着性が大きいので、やはり本発明の目的には適していない。側鎖Rが炭素数8ないし12のアルキル基である塩化ベンザルコニウムは、それぞれ単独に用いてもよく、またそれらの

一般に殺菌剤または抗菌剤として使用されている塩化ベンザルコニウムは、式



で示され、Rは  $C_8H_{17}$ 、 $\sim C_{12}H_{25}$  のアルキル基であるが、その原料として天然油脂類の脂肪酸が用いられるため、Rは通常これらの混合組成となる。

本発明者らは、各種の塩化ベンザルコニウムを個別に合成し、それぞれにつき詳細に実験を行った結果、Rで示されるアルキル基の炭素数が8ないし12あるいはこれらの2以上の混合物が、すぐれた殺菌作用を示し、しかもソフトコンタクトレンズへの吸着が小さく、かつ眼刺激性を有しないという特異的な性質を持っていることを見出した。本発明において用いられる塩化ベンザルコニウムは、上記の式中Rで示されるアルキル基の炭素数8ないし12のものが用いられるが、とりわけ8, 10および/または12のものが製造も容易であり、有利に用いられる。

本発明の塩化ベンザルコニウムは、炭素数8な

2種以上を混合して用いてもよい。これらの塩化ベンザルコニウムは、その製造に用いられる原料の純度によっては側鎖Rの炭素数が12を超えるものを混入することもありうるが、側鎖Rの炭素数が8ないし12のものを85%以上、このましくは90%以上、さらにこのましくは95%以上含むものである必要がある。側鎖Rの炭素数8ないし12のものが85%未満の場合には眼刺激性等のこのましくない副作用を起こすことがある。

本発明の眼科用組成物は、側鎖Rが炭素数8ないし12のアルキル基である上述の塩化ベンザルコニウムを一般に眼科用剤に使用される水性溶液に溶解することにより調整される。水性溶液中における塩化ベンザルコニウムの濃度はRの種類、使用形態により異なるが、一般的には、0.0005~1%、このましくは0.001~0.2%程度とするのが望ましい。

本発明における眼科用組成物には、コンタクトレンズの殺菌剤、保存剤、洗浄剤、ウェットング剤、点眼剤、又はコンタクトレンズを扱う時の

手洗い用洗淨剤等が含まれる。

本発明における眼科用組成物には、通常、緩衝剤、等張化剤を含有させておくと、その液性の安定化、等張化等の面から好ましい。緩衝剤は上述の塩化ベンザルコニウムの水性溶液のpHが約4～10、好ましくは5～8の範囲となるように用いられる。緩衝剤としては、酸とその塩、塩基とその塩を常法により、所望のpHとなるように組み合わせることで、たとえばホウ酸、ホウ砂、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、酒石酸ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、各種アミノ酸、リン酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、各種アミノ酸等の組み合わせが挙げられる。緩衝剤の使用濃度は、本発明の組成物の水溶液が上述のpH範囲を保ち得るように適宜に選択すればよいが、たとえば0.1～5%である。

次に、等張化剤としては水溶性で眼にたいし刺激性などの悪影響を示さないものであれば、特に限定なく使用し得る。たとえば塩化ナトリウム、

トリエタノールアミン脂肪酸部分エステル等である。

殺菌または抗菌剤としては、たとえば、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン塩、ソルビン酸及びその塩、チメロサル、クロロブタノール、フェネチルアルコール、パラベン類などが挙げられる。

キレート剤としては、たとえば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウムなどがある。

粘潤剤としては、たとえばヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどがある。

湿潤剤としては、たとえばグリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどを加えることができる。

本発明の眼科用組成物をたとえばソフトコンタクトレンズの滅菌液として用いる時は、装用後のソフトコンタクトレンズをこの滅菌液に一晩ないしそれ以上の時間浸漬するだけで良好な滅菌効果

塩化カリウム、塩化カルシウム、グリセリンなどが挙げられる。等張化剤は本眼科用組成物が直接眼粘膜と接触するように使用される場合はその使用時の浸透圧が約0.5～2.0（対生理食塩水浸透圧比）となるような濃度で用いられる。

本発明における眼科用組成物には、本発明の目的に反しない限り、公知の殺菌剤、抗菌剤、洗淨剤、界面活性剤、キレート剤、粘潤剤、湿潤剤、眼科用薬剤などを含有させてもよい。

ここでいう、界面活性剤は、非イオン界面活性剤がこのまじく、たとえば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリスチリルフェニルエーテル、オキシエチレンオキシプロピレンブロックポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンアルキルエーテル縮合物、多価アルコール脂肪酸部分エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸部分エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン化ひまし油、脂肪酸ジエタノールアミド、

が認められる。

本発明の眼科用組成物はソフトコンタクトレンズの殺菌剤または抗菌剤として有用であり、またハードコンタクトレンズの殺菌液としても用いることができる。そのほかコンタクトレンズのウェットティング液、あるいは点眼剤としても用いることができる。

#### 作 用

本発明の眼科用組成物はその中に含まれるRが炭素数8ないし12のアルキル基である塩化ベンザルコニウムにより、室温においても種々の微生物を死滅させることができる。また、コンタクトレンズへの吸着量も少なく、眼刺激性を示すこともないので、眼科領域において広範囲に利用される。

#### 実 験 例

次に実験例をあげて、本発明の効果をさらに詳

細に説明する。

#### 使用薬剤

式  $[C_6H_4CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  で示され、式中 R が炭素数 8、10、12、14、16、18 のアルキル基である塩化ベンザルコニウムの各含量が A 表に示されるとおりの 6 種類の塩化ベンザルコニウムを準備した。また 20% クロルヘキシジンジグルコネート水溶液をも併せて準備した。以下、これらの殺菌剤を順に R-8、R-10、R-12、R-14、R-16、R-18、CDG と称することにする。

名称	R の炭素数 (%)					
	8	10	12	14	16	18
R-8	97.9	1.2	0.9	0	0	0
R-10	1.2	98.0	0.7	0	0	0
R-12	0	0	98.0	0.7	0	0
R-14	0	0	0.6	97.7	1.5	0
R-16	0.2	0	0.6	1.1	96.4	1.7
R-18	0	0.2	1.5	1.2	2.5	94.5

注) 定量法; ガスクロマトグラフ法 (ザ・ナショナル・フォーミュラリー (The National Formula ry) 16 版, 1985 年, 1536 頁 記載の方法)

igest Agar) (大五栄養化学株式会社) と SCD 寒天培地にポリソルベート 80 (和光純薬工業株式会社) 0.7%、レシチン (和光純薬工業株式会社) 0.1% を添加した SCDLP 寒天培地を用いた。

真菌には、GP 寒天培地 (Glucose Pepton Agar) (大五栄養化学株式会社) と GP 寒天培地にポリソルベート 80 0.7%、レシチン 0.1% を添加した GPLP 寒天培地を用いた。

#### 試験菌液の調製

細菌は、SCD 寒天斜面培地で 30~35℃ で 24 時間培養した後、斜面培地表面に増殖した菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、さらに滅菌生理食塩液を用いて約  $10^8 \sim 10^9$  CFU/ml に希釈したものを試験菌液とした。

A. niger は、GP 寒天斜面培地で 20~25℃ で 1 週間培養した後、斜面培地表面に形成された胞子を滅菌生理食塩液に懸濁し、さらに滅菌生理食塩液を用いて約  $10^7 \sim 10^8$  CFU/ml に希釈したものを試験菌液とした。

#### (1) 殺菌効果の測定実験

##### 試料の調製

R-8、R-10、R-12 の適当量を正確に秤り、滅菌精製水で希釈して、下記の濃度の液を調製し、試料とした。

R-8	0.005%	0.01%	0.0015%
R-10	0.005%	0.01%	0.0015%
R-12	0.005%	0.01%	-

##### 試験菌

次の 3 種の菌を用いた。

- ① スタフィロコッカス・アウレウス  
Staphylococcus aureus ATCC 6538
- ② シュードモナス・アエルギノサ  
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027
- ③ アスペルギルス・ニガー  
Aspergillus niger NHL 588

##### 培地

細菌では、SCD 寒天培地 (Soybean-Casein D

表 1 殺菌効果 (0.005% R-8 希釈液の殺菌効果)

試験菌	生菌数 CFU/ml					
	接種時	1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
Staphylococcus aureus ATCC 6538	$3.1 \times 10^8$	$3.1 \times 10^8$	$1.5 \times 10^8$	$1.4 \times 10^8$	—	$2.3 \times 10^8$
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	$3.7 \times 10^8$	$8.6 \times 10^8$	$2.7 \times 10^8$	$2.0 \times 10^8$	—	0
Aspergillus niger NML 5088	$5.5 \times 10^6$	$2.7 \times 10^8$	$1.5 \times 10^8$	$1.1 \times 10^8$	$9.2 \times 10^7$	$7.7 \times 10^8$

第4表 (0.005% R-10 溶液の殺菌効果)

	接種時	生菌数 CFU/ml				
		1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$3.1 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$	$2.4 \times 10^8$	$1.5 \times 10^8$	—	$4.5 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$3.7 \times 10^8$	$1.5 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$1.6 \times 10^8$	—	$6.3 \times 10^8$
<i>Aspergillus niger</i> NHL 5088	$5.5 \times 10^8$	$8.8 \times 10^8$	$7.2 \times 10^8$	$4.9 \times 10^8$	$4.5 \times 10^8$	$1.3 \times 10^9$

第2表 (0.01% R-8 溶液の殺菌効果)

	接種時	生菌数 CFU/ml				
		1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$5.2 \times 10^8$	$3.6 \times 10^8$	$3.3 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$	—	$3.8 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$5.9 \times 10^8$	$3.5 \times 10^8$	$9.2 \times 10^8$	$1.2 \times 10^9$	—	0
<i>Aspergillus niger</i> NHL 5088	$4.6 \times 10^8$	$1.6 \times 10^8$	$1.4 \times 10^8$	$1.3 \times 10^8$	$1.2 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$

第5表 (0.01% R-10 溶液の殺菌効果)

	接種時	生菌数 CFU/ml				
		1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$5.2 \times 10^8$	$3.4 \times 10^8$	$2.3 \times 10^8$	$2.2 \times 10^8$	—	$1.3 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$5.9 \times 10^8$	$6.9 \times 10^8$	$2.9 \times 10^8$	$2.1 \times 10^8$	—	0
<i>Aspergillus niger</i> NHL 5088	$4.6 \times 10^8$	$9.4 \times 10^8$	$8.0 \times 10^8$	$1.1 \times 10^9$	$4.8 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$

第3表 (0.015% R-8 溶液の殺菌効果)

	接種時	生菌数 CFU/ml				
		1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$5.2 \times 10^8$	$3.8 \times 10^8$	$3.4 \times 10^8$	$3.3 \times 10^8$	—	$2.4 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$5.9 \times 10^8$	$2.2 \times 10^8$	$1.1 \times 10^8$	$5.4 \times 10^8$	—	0
<i>Aspergillus niger</i> NHL 5088	$4.6 \times 10^8$	$2.3 \times 10^8$	$1.8 \times 10^8$	$1.3 \times 10^8$	$1.1 \times 10^8$	$9.1 \times 10^7$

第6表 (0.015% R-10 溶液の殺菌効果)

	接種時	生菌数 CFU/ml				
		1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$5.2 \times 10^6$	$4.2 \times 10^6$	$3.7 \times 10^6$	$3.5 \times 10^6$	—	$4.2 \times 10^6$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$5.9 \times 10^6$	$4.8 \times 10^6$	$3.2 \times 10^6$	$1.6 \times 10^6$	—	0
<i>Aspergillus niger</i> NHL 5088	$4.6 \times 10^5$	$4.5 \times 10^5$	$9.3 \times 10^5$	$7.3 \times 10^5$	$1.8 \times 10^5$	0

第7表 (0.005% R-12 溶液の殺菌効果)

	接種時	生菌数 CFU/ml				
		1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$4.0 \times 10^6$	$3.7 \times 10^6$	$3.8 \times 10^6$	$2.1 \times 10^6$	$1.4 \times 10^6$	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$6.2 \times 10^6$	$9.0 \times 10^6$	$4.0 \times 10^6$	$4.0 \times 10^6$	0	0
<i>Aspergillus niger</i> NHL 5088	$2.6 \times 10^5$	$3.0 \times 10^5$	0	0	0	0

第8表 (0.01% R-12 溶液の殺菌効果)

	接種時	生菌数 CFU/ml				
		1hr	3hr	5hr	7hr	24hr
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$4.0 \times 10^6$	$5.2 \times 10^6$	$3.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$6.2 \times 10^6$	$2.9 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	0	0	0
<i>Aspergillus niger</i> NHL 5088	$2.6 \times 10^5$	$4.3 \times 10^5$	0	0	0	0

## 測定方法および結果

滅菌した共栓付き試験管 (18×180mm) 3個に試料を分注し、試験菌液を各々別々に0.1mlずつ接種した。接種後の試料は20～25℃の条件下におき、経時的に試料中の試験菌の生存菌数をSCDLP寒天培地、GPSP寒天培地を用いた寒天平板法により計測した。

結果を第1～8表に示す。

(第1～8表参照)

第1～8表から、R-12が最も殺菌効果がすぐれており、ついでR-10、R-8の順に殺菌効果がすぐれていることがわかる。

この結果から、殺菌性の点でR-8は弱く、R-10およびR-12がソフトコンタクトレンズ用剤または点眼剤の殺菌剤および抗菌剤に適していることがわかる。

## (2) 眼刺激性試験

## 試料の調製

## a) 0.01% R-8~R-14溶液の調製

R-8、R-10、R-12、及びR-14の0.01g(計算量)を各々別々に秤り、蒸留水を加えて溶かし、それぞれにリン酸一水素ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) 0.18gおよび塩化ナトリウム( $\text{NaCl}$ ) 0.8gを加えて溶かした後、1N-塩酸でpH 7.0に調整し、さらに蒸留水を加えて全量を100mlとした。

## 実験方法

体重約2.0kgの雄性白色家兔の外眼部の観察を改良Draize法(堀井成行, 池本文彦: 現在の臨床, 4, 277(1970))および角膜フルオレッセイン染色によって行い、異常のないことを確かめたうえで試験に用いた。

この観察の30分後にR-10~R-14の0.01%濃度の溶液を1回100 $\mu\text{l}$ マイクロピペットにより15分間隔で9回、各試験物質1つの濃度につき3眼ずつ家兔眼へ点眼した。なお対照として基剤溶液(上記試料から薬剤を除いた溶液)を用いた。最終

点眼30分後に眼瞼および球結膜発赤、結膜浮腫の傾向、分泌物が認められた。角膜フルオレッセインでは染色斑も認められた。24時間後では肉眼による観察ではほとんど障害はなかったが、フルオレッセイン染色では染色斑が認められた。

## e) 基剤溶液

点眼30分、24時間後とも肉眼による観察では全く障害はなく、角膜フルオレッセイン染色でも染色斑はほとんど認められなかった。

第9表 改良Draize法による肉眼観察

試料名	濃度	点眼30分後	点眼30分後	点眼24時間後
R-8	0.01	0	0	0
R-10	0.01	0	0	0
R-12	0.01	0	0	0
R-14	0.01	0	2	0
基剤	—	0	0	0

(3眼の合計点の平均値)

上記の結果から、本発明の眼科用組成物は、眼刺激性が小さく、この点においてもコンタクトレ

点眼の30分後に外眼部の観察を改良Draize法および角膜フルオレッセイン染色によって行った。(同一家系に同一試験物質を点眼しないようにした。)

## 結果

## a) R-8

点眼30分、24時間後とも肉眼による観察では全く障害はなく、角膜フルオレッセイン染色でも染色斑はほとんど認められなかった。

## b) R-10

点眼30分、24時間後とも肉眼による観察では全く障害はなく、角膜フルオレッセイン染色でも染色斑はほとんど認められなかった。

## c) R-12

点眼30分、24時間後とも肉眼による観察では全く障害はなく、角膜フルオレッセイン染色でも染色斑はほとんど認められなかった。

## d) R-14

ンズ用剤、あるいは点眼液として適していることがわかる。

## 〔3〕吸着性および放出性試験

## 試料の調製

## a) 0.01%および0.005% R-8~R-18溶液の調製

R-8、R-10、R-12、R-14、R-16及びR-18の0.01g(計算量)または0.005g(計算量)を各々別々に秤り、蒸留水を加えて溶かし、それぞれにリン酸一水素ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) 0.18gおよび塩化ナトリウム( $\text{NaCl}$ ) 0.8gを加えて溶かした後、1N-塩酸でpH 7.0に調整し、さらに蒸留水を加えて全量を100mlとした。

## b) 0.01%および0.005% CDG 溶液の調製

20% CDG 液0.05mlまたは0.025mlを生理食塩液100mlに加えた。

## 測定法

高速液体クロマトグラフィーを使用して吸着量の測定を行った。

吸着実験方法および結果

5 mlの蓋付きガラスビンに 0.01% R-8~R-18溶液およびCDG 溶液を各々5 mlずつ入れ、これらにソフトコンタクトレンズ(主材質:ヒドロキシエチルメタクリレート)を1枚ずつ浸漬し、振とう機を用いて室温で24時間振とうした。さらに、同様の操作を1回行った。

これら3回の浸漬においてレンズを取り出した後の溶液中のR-8~R-18溶液およびCDG 量を測定し、その減少した量をソフトコンタクトレンズ吸着量とした。結果を第10表に示す。

(第10表参照)

第10表からも明らかなように、3回の浸漬におけるR-8~R-18の全吸着量は、対照であるCDGが1.21であるのに対し、R-8では0.14mg、R-10では0.38mg、R-12では0.88mgと吸着量が小さかった。これに対し、対照であるR-14では1.38mgであり、R-16では3回目の浸漬においてレンズ表面に結晶の析出が見られ、R-18では1回目の浸漬において

早くもレンズ表面に結晶が析出した。

この結果から、吸着量の点ではR-8、R-10およびR-12がソフトコンタクトレンズ用剤の目的に達していることがわかる。

放出実験方法および結果

ソフトコンタクトレンズに対して少ない吸着量を示した 0.01% R-8~R-12および対照としてのCDGを用い、次のようにして放出実験を行った。

5 mlの蓋付きガラスビンにR-8~R-12溶液およびCDG 溶液を各々5 mlずつ入れ、これらにソフトコンタクトレンズ(主材質:ヒドロキシエチルメタクリレート)を1枚ずつ浸漬し、振とう機を用いて室温で24時間振とうした。振とう後、レンズを取り出し、各々新たな溶液5 mlに浸漬し、室温で24時間振とうした。さらに、同様の操作を2回行い、R-8~R-12およびCDGを吸着させた。

このレンズを取り出し、0.005% R-8~R-12およびCDG 溶液に浸漬し、室温で24時間振とうした。振とう後、レンズを取り出して生理食塩液5 mlに浸漬し、室温で24時間振とうした。

第10表(R-8~R-18、CDGの吸着)

浸漬回数	項目	R-8	R-10	R-12	R-14	R-16	R-18	CDG
1	吸着量(mg)	0.11	0.22	0.36	0.47	0.50	—	0.44
	吸着率(%)	22.4	44.4	72.4	93.6	100	—	88.0
	レンズ外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	結晶析出無色透明	無色透明
2	吸着量(mg)	0.01	0.09	0.28	0.46	0.50	—	0.40
	吸着率(%)	1.7	17.6	55.5	91.3	100	—	80.6
	レンズ外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	結晶析出無色透明	無色透明
3	吸着量(mg)	0.02	0.07	0.26	0.45	0.19	—	0.37
	吸着率(%)	3.8	14.8	51.1	80.7	38.1	—	73.6
	レンズ外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	結晶析出	—	無色透明
全吸着量(mg)		0.14	0.38	0.88	1.38	1.19	—	1.21

使用ソフトコンタクトレンズの乾燥重量は...32~34mg

それぞれの0.005%溶液および生理食塩液中のR-8~R-12およびCDG 量を測定し、その増加した量をソフトコンタクトレンズ放出量とし、減少した量をソフトコンタクトレンズ吸着量とした。なお、ソフトコンタクトレンズの吸着量は、それぞれの0.01%溶液の減少量より求めた。

結果を第11表に示す。

(第11表参照)

第11表からも明らかなように、レンズに吸着したR-8(0.14mg、0.16mg)、R-10(0.47mg、0.52mg)はそれぞれの0.005%溶液に放出され、すでに0.005%溶液の吸着平衡に達していた。一方、R-12(1.19mg、1.20mg)、CDG(1.54mg、1.65mg)ではさらに吸着が起り、0.005%溶液の吸着平衡に達していなかった。しかし、R-12の吸着量は、CDGより小さかった。このことからR-12はCDGよりもソフトコンタクトレンズに吸着しにくいことがわかる。

次に、生理食塩液への放出では、R-8、R-10、



第11表 (R-8, R-10, R-12, CDG の放出性)

R	レンズ No	吸着量 (mg)	放出量 (mg)		放出率 (%)
			0.005% 溶液	生理食塩液	
R-8	1	0.14	0.03	0.08	72
	2	0.16	0.03	0.11	85
R-10	1	0.47	0.04	0.21	48
	2	0.52	0.05	0.20	43
R-12	1	1.18	吸着 0.05	0.20	16
	2	1.20	吸着 0.05	0.22	18
CDG	1	1.54	吸着 0.12	0.13	7.8
	2	1.65	吸着 0.15	0.13	7.2

使用ソフトコンタクトレンズの乾燥重量...36~38mg

R-12, CDG の全てで放出が見られ、その放出率は R-8 が最も大きく、以下 R-10, R-12, CDG の順に低くなっていった。

この結果から、放出性の点でも R-8, R-10 および R-12 がソフトコンタクトレンズ用コールド液の目的に適していることがわかる。

#### 各種ソフトコンタクトレンズに対する R-10 の吸着実験方法および結果

5ml の蓋付きガラスビンに 0.01% R-10 溶液 5ml ずつ入れ、次の第 12 表に示した 11 種のソフトコンタクトレンズを 1 枚ずつ浸漬し、振とう機を用いて室温で 24 時間振とうした。振とう後、レンズを取り出し、それぞれの溶液中の R-10 を測定して、その減少した量をソフトコンタクトレンズ吸着量とした。

結果を第 3 表に示す。

(第 12 表参照)

第 3 表から、各種ソフトコンタクトレンズに対

第 12 表 (各種ソフトコンタクトレンズに対する R-10 の吸着性)

レンズ	メーカー	レンズ分類	主材料	吸着率 (%)	吸着量 (mg)
1	A 社	低含水率レンズ	HEMA	53	0.27
2	B 社	低含水率レンズ	HEMA	69	0.35
3	C 社	低含水率レンズ	HEMA	40	0.24
4	D 社	低含水率レンズ	HEMA	57	0.28
5	E 社	低含水率レンズ	HEMA	35	0.16
6	F 社	低含水率レンズ	HEMA	34	0.17
7	G 社	低含水率レンズ	HEMA	33	0.16
8	H 社	低含水率レンズ	HEMA	71	0.35
9	I 社	低含水率レンズ	HEMA	44	0.22
10	J 社	高含水率レンズ	PNMA+PVP	9	0.05
11	K 社	高含水率レンズ	HEMA+PNMA+PVP	12	0.06

HEMA ... ヒドロキシエチルメタクリレート

PMMA ... ポリメチルメタクリレート

PVP ... ポリビニルピロリドン

する R-10 の吸着率および吸着量は、ポリメチルメタクリレートおよびポリビニルピロリドンを主材とした高含水率レンズでは小さく、一方、ヒドロキシエチルメタクリレートを主材とした低含水率レンズでは、高含水率レンズに比しては大きいことがわかる。もっとも、低含水率レンズの場合でも吸着量は 0.16~0.35mg 程度であった。

この結果から、本発明の組成物は、ソフトコンタクトレンズの種類を問わず、殺菌剤の吸着量が小さいことがわかる。

以下、本発明の実施例を示す。

#### 実施例 1

R-12	0.01
塩化ナトリウム	0.8
エデト酸ナトリウム	0.02
リン酸二水素ナトリウム	0.18

前記の成分 (数字は水溶液 100ml 中における重量%とする。以下同じ) を精製水 100ml 中に入れ、充分に混合攪拌し、溶解させて、水溶

液として、水酸化ナトリウムを用いて、pH 7.2に調整し、無菌的にろ過して、コンタクトレンズの滅菌剤、保存液とした。

## 実施例2

R-12	0.005
R-10	0.005
塩化ナトリウム	0.7
エデト酸ナトリウム	0.02
ホウ酸	0.5

実施例1と同様に処理して、コンタクトレンズの滅菌剤、保存剤とした。

## 実施例3

R-10	0.01
ヒドロキシエチルセルロース	0.3
塩化ナトリウム	0.7
ホウ酸	0.4
ポリソルベート80	1

塩化ナトリウム	0.5
ホウ酸	0.7
ポリビニルピロリドン	0.2

実施例1と同様に処理して、点眼剤とした

## 発明の効果

本発明の眼科用組成物は、すぐれた殺菌作用を示すこと、コンタクトレンズへの吸着が小さいこと、また一旦レンズに吸着された殺菌成分も、このレンズを生理食塩液などに浸漬すれば容易に放出されること、眼刺激性を有しないことなどの特質を兼ね備えている。

従って、本発明の眼科用組成物を用いれば、種々の微生物を室温で死滅または増殖を阻止させることができ、しかも該組成物は眼に障害を与えないので、眼科領域における広範囲な利用が可能である。

本発明の眼科用組成物はソフトコンタクトレンズ用剤として特に有用であり、ハードコンタクト

上記の成分を精製水100ml中に入れ、攪拌しながら70℃以上加熱溶解し、室温まで冷却した後、水酸化ナトリウムでpH 7.2に調整し、コンタクトレンズ洗浄液とした。

## 実施例4

R-10	0.01
ポリビニルアルコール	2
ヒドロキシエチルセルロース	0.3
塩化ナトリウム	0.9

上記の成分を精製水100ml中に入れ、攪拌しながら70℃以上加熱溶解し、室温まで冷却した後、水酸化ナトリウムでpH 6.5に調整し、コンタクトレンズのウェットング剤とした。

## 実施例5

R-8	0.005
R-10	0.005
塩化カリウム	0.15

レンズ用剤として、あるいは点眼液、コンタクトレンズを扱うときの手洗い用洗浄剤としても有利に使用できる。

代理人 弁理士

岩田



手続補正書 [方式]

昭和61年4月9日

特許庁長官 殿



7. 補正の内容

願書に最初に添付した明細 の 序 ・ 別紙の通り  
(内容に変更なし)

8. 添付書類の目録

(1) 明細書(内容に変更なし)

1 通

以 上

1. 事件の表示

昭和60年特許願第297707号

2. 発明の名称

眼科用組成物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区道修町2丁目27番地

名称 (292) 武田薬品工業株式会社

代表者 倉 林 育 四 郎 (ほか1名)

4. 代理人

住所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

氏名 弁理士 (8954) 岩 田 弘

東京連絡先(特許法規則)電話 278-2218・2219



5. 補正指令の日付

昭和61年3月25日(発送日)

6. 補正の対象

明細書

